

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

140

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

LEWENSZTAJN Nuchim

Né le 28 Novembre 1911, à Chmielnik (Pologne).

**L'INTOXICATION BARBITURIQUE
AIGUE
ET SON TRAITEMENT**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

LEWENSZTAJN Nuchim

Né le 28 Novembre 1911, à Chmielnik (Pologne)

**L'INTOXICATION BARBITURIQUE
AIGÜE
ET SON TRAITEMENT**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152004_0005

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clov's VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..		BASSET	
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...	Clinique	GATELLIER	Clinique
DONZELOT	médicale	de GAUDART	chirurgicale
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	
METZGER	Clinique
PORTES	obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MES FRERES

A MA BELLE-SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive

à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
notre Thèse. En témoi-
gnage de profonde recon-
naissance.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE REIMS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUVIER

Officier de la Légion d'Honneur
Chirurgien des Hôpitaux de Reims

*En témoignage de pro-
fonde reconnaissance pour
sa sollicitude et sa bienveil-
lance à notre égard.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LARDENNOIS
Officier de la Légion d'Honneur
Chirurgien des Hôpitaux de Reims

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BILLARD
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chirurgien des Hôpitaux de Reims

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEDOUX
Chirurgien des Hôpitaux de Reims

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉVY-SOUPLET
Chirurgien des Hôpitaux de Reims

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUENTIN
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Reims

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉVY
Dermatologiste des Hôpitaux de Reims

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE REIMS ET DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE PARIS

AUX INFIRMIERES DES HOPITAUX DE REIMS

*En reconnaissance de
leur magnifique dévouement à leurs malades.*

L'INTOXICATION BARBITURIQUE AIGUË ET SON TRAITEMENT

INTRODUCTION

Le nombre des suicides a considérablement augmenté ces dernières années. Les causes en sont multiples : difficultés matérielles, souffrances morales, guerre, persécutions ; nombreux sont ceux alors qui, à un moment donné, tournent leurs yeux vers la paix éternelle. Parmi les différents moyens de mettre fin à ses jours, le suicide aux barbituriques connaît une grande vogue : pour ceux qui s'en vont, parce qu'ils ne peuvent plus continuer, la mort sans souffrance, s'endormir et partir, c'est l'ultime désir. Ajoutons que jusqu'en 1937, les barbituriques étaient délivrés au public avec une extrême facilité, n'étant pas encore inscrits au tableau C.

Les statistiques démontrent que ce sont surtout les femmes qui se suicident par le gardénal, en majorité à cause de déboires d'ordre sentimental.

Si le médecin ne peut supprimer les causes qui poussent un sujet à prendre un barbiturique, il peut et doit lutter contre l'intoxication elle-même. C'est là son rôle principal. Lutte éternelle contre la mort éternelle.

Notre travail est une contribution à cette lutte, à la thérapeutique d'urgence du coma barbiturique. Il a pour point de départ deux observations que nous

avons recueillies personnellement à l'Hôpital civil de Reims, où nous étions interne, dans le service de notre maître, le Docteur MORANGE.

Ce travail est divisé en huit chapitres.

Le premier chapitre traite de la pharmacologie des barbituriques.

Au chapitre II, nous décrivons le coma barbiturique et ses complications.

Le chapitre III est consacré au pronostic.

Au chapitre IV, nous envisageons l'anatomie pathologique.

Le chapitre V est réservé au traitement.

Les observations qui illustrent la méthode que nous avons mis en œuvre sont détaillées au cours du chapitre VI.

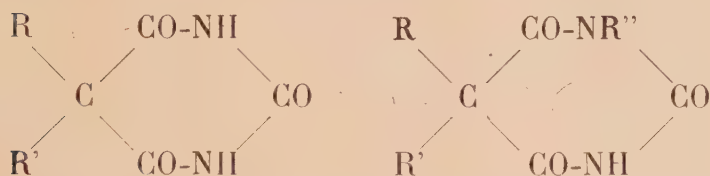
Le chapitre VII traite de l'antidotisme strychnine-barbituriques.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous disons quelques mots de la prophylaxie de l'intoxication barbiturique.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES BARBITURIQUES

Les barbituriques sont des hypnotiques basilaires (ils se fixent sur la région subthalamique). Ce sont des dérivés disubstitués de l'acide barbiturique ou uréide malonique (malonyl-urée); leur formule générale est :



dans laquelle R et R' sont représentés, pour chaque véronalide, par les radicaux indiqués ci-après. Certains dérivés appelés N, alcoyl-véronalides, présentent une substitution R'' sur l'atome N (evipan, prominal).

Véronal (ac. diéthylbarbiturique) : $\text{R} = \text{R}' = \text{C}^2\text{H}^5$.

Sonéryl (ac. éthylbutylbarbiturique) : $\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$;
 $\text{R}' = \text{C}^4\text{H}^9$.

Rutonal (ac. méthylphénylbarbiturique) : $\text{R} = \text{CH}^3$; $\text{R}' = \text{C}^6\text{H}^5$.

Gardénal (ac. éthylphénylbarbiturique) : $\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$; $\text{R}' = \text{C}^6\text{H}^5$.

Dial (ac. diallylbarbiturique) : $R = R' = CH^2 = CH - CH^2$.

Numal (Ac. allylisopropylbarbiturique) : $R = C^3H^7$; $R' = CH^2 = CH - CH^2$.

Evipan (N. méthylphanodorme) : $R = C^2H^5$; $R' = C^6H^9$; $R'' = CH^3$.

RELATIONS ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET L'ACTION HYPNOTIQUE

Parmi les ac. barbituriques, seuls les disubstitués sont hypnotiques; les plus actifs (par voie buccale) sont ceux dont les radicaux R et R' comprennent au total 6 ou 7 atomes de carbone (Dial, Numal, Sonéryl). Les ramifications des radicaux R et R' dans certains cas diminuent et d'autres (nembutal) renforcent le pouvoir hypnotique. La présence d'une liaison éthylénique est nettement renforçatrice.

Véronal. — Le véronal se présente sous forme de paillettes incolores, inodores, légèrement amères. Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et le chloroforme et aussi dans les solutions alcalines. Dose usuelle : 30 à 40 cgr. Véronal sodique injectable (40 cgr. par cc.). Le sommeil survient une demi-heure après l'absorption et dure plusieurs heures.

Sonéryl. — Le sonéryl est une poudre blanche micro-cristalline, légèrement amère. Soluble dans 300 parties d'eau. Dose usuelle : 10 à 20 cgr. Soluté injectable : 0 gr. 10 dans 1 cc. (voie sous-cutanée) ou dans 20 cc. (voir intraveineuse) pour l'anesthésie de base. Son étude pharmacologique a été complètement réalisée par CARNOT et TIFFENEAU qui ont insisté sur

l'écart considérable qui existe entre la dose minima mortelle et la dose maxima efficace, beaucoup plus grande que pour les autres barbituriques. Le sonéryl est deux ou trois fois plus actif que le véronal, mais il est aussi deux ou trois fois plus toxique.

Gardénal. — Le gardénal est une poudre blanche, cristalline, inodore, amère, presque insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions alcalines. On l'administre soit par voie buccale, soit par voie sous-cutanée du sel sodique. Dose usuelle : 20 cgr.

Somnifène. — C'est une solution aqueuse contenant par cc. 10 cgr. de numal et 10 cgr. de véronal dissous à la faveur de diéthylamine. Il existe sous forme de gouttes (XXX gouttes en une seule fois comme hypnotique) et ampoules (1 à 2 de 2 cc. par voie intramusculaire en cas de délire, 5 cc. par voie intraveineuse comme anesthésique).

Dial. — Le dial est une poudre cristalline, un peu amère, très peu soluble dans l'eau. Dose usuelle : 10 à 20 cgr.

Rutonal. — Le rutonal est une poudre blanche, très peu soluble dans l'eau. Dose usuelle : 20 cgr.

TABLEAU DU POUVOIR DES PRINCIPAUX HYPNOTIQUES

Phényléthylmalonylurée (gardénal) : pouvoir hypnotique fort.

Diéthylmalonylurée (véronal) : pouvoir hypnotique très fort.

Ethylméthylmalonylurée : pouvoir hypnotique moitié moindre que celui du véronal.

Dipropylmalonylurée : pouvoir hypnotique comme véronal.

Ethylbutylmalonylurée (sonéryl) : pouvoir hypnotique trois fois plus grand que celui du véronal.

Ethylisoamylmalonylurée : pouvoir hypnotique trois fois plus grand que celui du véronal.

Diallylmalonylurée (Dial) : pouvoir hypnotique quatre fois plus grand que celui du véronal.

Allylisopropylmalonylurée : pouvoir hypnotique cinq fois plus grand que celui du véronal.

Elimination. — L'élimination des hypnotiques se fait très lentement dans les urines. Les premiers jours l'élimination est progressivement décroissante, puis vers le quatrième et cinquième jour, il se produit un véritable plateau qui se poursuit jusqu'à l'élimination complète de ce produit.

L'élimination des barbituriques ne se modifie pas si l'on accroît la diurèse (MASSONNET). Un malade ayant une néphrite chronique éliminera les composés barbituriques aussi bien qu'un sujet à parenchyme rénal sain. Le rythme d'élimination des dérivés barbituriques n'est pas modifié par le traitement strychnique (MASSONNET).

CHAPITRE II

COMA BARBITURIQUE

Le coma barbiturique est précédé le plus souvent de nausées, rarement de véritables vomissements. L'intoxiqué titube plus ou moins, il a des vertiges; paraît ébrié. Puis le malade éprouve une torpeur croissante et le sommeil s'établit 20 à 30 minutes après l'ingestion du barbiturique.

Dans le coma léger, des excitations plus ou moins violentes amènent des réactions et parfois le réveil partiel de l'intoxiqué. Dans le coma profond, le malade est étendu les membres absolument inertes, en résolution musculaire complète. Toutes les perceptions sensitives et sensorielles sont disparues. Les réflexes tendineux sont totalement abolis. On trouve parfois un réflexe plantaire en extension. Le début ou l'évolution de ce coma peuvent être marqués (HALD, 1904) par des convulsions cloniques ou toniques d'allure tétaniforme. Les pupilles, dans les cas favorables, sont dilatées, en général, en myosis dans le carus. On peut trouver des alternatives de myosis et de mydriase. La réaction pupillaire à la lumière est ou paresseuse ou supprimée ainsi que le réflexe cornéen. Les sphincters sont habituellement touchés (rétention ou incontinence d'urine). La constipation est de règle. La respiration, le plus souvent lente, profonde, peut affecter

un caractère stertoreux. L'amplitude du pouls est en général diminuée avec légère tachycardie. Les troubles vasomoteurs consistent en congestion de la face avec sueurs profuses et hypersécrétion salivaire.

Le coma s'accompagne généralement de troubles de la température qui, normale ou abaissée, monte brutalement au deuxième jour aux environs de 39°. Cette hyperthermie dure deux ou trois jours. Elle s'atténue à mesure que le malade sort du coma. Sur 32 cas, CARRIÈRE et HURIEZ notent une température inférieure à 38° dans 15 cas. Sur 19 observations, avant que ne fût connu le traitement par la strychnine (15 guérisons et 4 décès), Paul JACQUET note 15 fois une hyperthermie. Sur les 4 cas mortels, 3 furent hyperthermiques et un apyrétique. Les 3 cas avec température normale et qui guérissent concernaient des intoxications atténuées. Hyperthermie d'origine centrale, elle est indépendante la plupart du temps de toute complication viscérale. L'hyperthermie, pour se produire, nécessite une forte intoxication. Élément de gravité certaine quand elle est très élevée ou a tendance à monter. Par contre, dans certaines circonstances, la fièvre barbiturique possède une valeur diagnostique très réelle. Chez les mélancoliques, anxieux, il est presque de règle que les malades dissimulent leur tentative de suicide. Ils font disparaître le toxique non ingéré et les tubes qui le renferment. Même guéris, on a beaucoup de peine souvent à obtenir un aveu. Paul JACQUET cite le cas mortel d'une jeune fille trouvée inanimée dans une chambre d'hôtel sans aucun renseignement. Les données thermométriques firent d'emblée rechercher dans l'urine les corps barbituriques que l'analyse a décelés effectivement. Cet auteur estime qu'un coma de cause indéterminée pyréétique le second jour seulement et dont la courbe ther-

mique s'abaisse en même temps que le malade s'éveille implique presque obligatoirement, en l'absence de tout anamnétique, le diagnostic de barbiturisme.

RIVET et SAMBRON rapportent 4 observations d'intoxication barbiturique dont 1 cas mortel. Toutes les 4 malades ont été apyrétiques. ACHARD estime que la persistance de l'accentuation de la fièvre doivent faire redouter une issue fatale.

Le débit urinaire est généralement très diminué, il peut être même complètement tari. L'albuminurie est observée. On a trouvé des cylindres granuleux et épitéliaux; MARTIN et MAC LEAN ont observé de l'hématoporphyrinurie. TARDIEU et ACHARD n'ont jamais obtenu de taux d'urée sanguine dépassant 0 gr. 50 par litre. Les fonctions hépatiques peuvent être perturbées. MAITRE (thèse de Lyon), dans un cas de coma barbiturique, trouve des urines peu abondantes (25 cc. par 24 heures), troubles, fortement albuminuriques avec présence de sels et pigments biliaires, d'urobiline et de glucose. Par ailleurs, il constate les stigmates sanguins d'une crise hémoclasique.

CARUS BARBITURIQUE

C'est un coma profond avec disparition complète des fonctions intellectuelles motrices et sensitives. Le pouls devient petit, très fréquent, incomptable, difficilement perceptible. La respiration est le plus souvent stertoreuse. Le rythme de Cheyne-Stokes est d'un pronostic très grave. Il peut y avoir de l'hypothermie. Quand on trouve en plus du myosis très serré et de l'hyperthermie, on peut penser à un coma urémique secondaire. Le coma vigile est caractérisé par l'alter-

nance des périodes comateuses et des phases de délire, d'agitation, d'hallucination. Il est surtout l'apanage du véronalisme aigu. Dans la forme maligne de l'intoxication barbiturique, CARRIÈRE et HURIEZ ont observé une cyanose considérable, prédominant à la face, une hyperthermie précoce durable, brutale et des modifications de la formule leucocytaire. Dans 4 cas, l'hyperleucocytose était de 14.500 à 40.000 par mm^3 , le pourcentage des polynucléaires s'élevait à 90 0/0 et même à 95 0/0. Dans un cas mortel à l'hyperleucocytose à polynucléaires s'associait une myélocytose atteignant 14 0/0, le troisième jour.

Les accidents pulmonaires furent constants allant de la simple congestion des bases à la broncho-pneumonie et même à un véritable œdème pulmonaire. Complications circulatoires : l'effondrement de la tension fut la règle. L'asphyxie relevait à la fois des complications pulmonaires et du collapsus circulatoire. L'atteinte rénale se traduit par de l'oligurie, sans albuminurie, ni azotémie. Mme BERTRAND-FONTAINE a trouvé un foyer pneumonique. DUVOIR, DERVIEUX et PIÉDELIEVRE ont décrit des foyers de condensation hémorragique.

COMPLICATIONS OCULAIRES DU BARBITURISME AIGU

Pour certains auteurs, les complications oculaires sont fréquentes. Sur une statistique de 32 cas, CARRIÈRE et HURIEZ notent que dans 3 cas la vision fut troublée durant 24 à 48 heures. Une malade présentait un nystagmus transitoire.

Dans une observation de RIVET, MACITOT et BOURÉ, concernant une femme de 41 ans, présentant un coma

barbiturique qui céda après injection de 68 mgr. de strychnine en 24 heures, on put observer une amaurose totale qui regressa progressivement en quelques jours. Elle coïncidait avec une forte hypertension artérielle rétinienne et un aspect spasmodique, filiforme des artères rétiniennes. A mesure que la tension artérielle rétinienne s'abaissait, que les artères rétiniennes tendaient à reprendre un aspect normal, la vision réapparaissait et le champ visuel, d'abord extrêmement rétréci s'élargissait pour reprendre ses dimensions normales.

Dans une observation de RIVET et SAMBRON, une malade présenta une amaurose totale qui, installée au cours de son coma barbiturique, lui survécut 7 jours et cessa le lendemain du jour où l'on suspendit le traitement strychninique. Après réapparition de la vision, elle accusa pendant quelques jours, de façon passagère, une chloropsie intermittente.

URECHIA et DAGOMIR citent un cas de coma avec nystagmus horizontal bilatéral et diplopie.

Observations de Zwillinger et Trottot.

Chez une malade qui, à la sortie d'un coma barbiturique, a présenté une amaurose persistante, l'examen oculaire a montré deux ordres de signes : 1° L'existence dès les premières heures de signes de spasme rétinien bilatéral dont témoignaient l'aspect filiforme, spasmé des artères rétiniennes avec décoloration papillaire et élévation de la T.A.R., troubles ayant rapidement réagi au traitement. 2° D'autre part, et du côté gauche seulement, œil antérieurement touché par névrite infectieuse : de l'œdème papillaire, un scotome central avec intégrité de la vision périphérique, signes manifestement en faveur d'une névrite

optique rétrobulbaire et auxquels s'ajoutait une diminution nette de l'acuité visuelle de ce côté. Les auteurs ignorent le chiffre de cette acuité avant l'accident toxique. Lui seul aurait pu donner la certitude sur la perte ancienne ou récente des 2/10 de l'acuité visuelle de l'œil gauche constatée ultérieurement chez cette malade. Les auteurs insistent sur la fréquence du spasme artériel rétinien au cours des intoxications barbituriques. Le spasme artériel fut trouvé dans 5 cas sur 8 intoxiqués examinés en plein coma et dont tous (sauf un mort dans le coma) devaient présenter, par la suite, une amaurose nette et plus ou moins persistante. La question pathogénique de ce spasme, son origine barbiturique, son indépendance des accidents nerveux ou vasomoteurs de la strychnine sont autant de points qui paraissent aujourd'hui à peine discutables. On connaît actuellement l'action spasmophile générale des barbituriques qui, dans un cas cité par LAMACHE (Claude) et DAUSSY, a pu déterminer une véritable gangrène symétrique des extrémités. Dans le cas de DUBAR et DUBLINEAU et dans 3 observations de ZWILLINGER et TROTTOT, les troubles oculaires sont apparus avant toute thérapeutique. Les troubles oculaires des barbituriques demandent, au même titre que les autres troubles toxiques, la continuation prudente de la strychnothérapie.

Le point important dans la pathogénie de ces troubles est le facteur nerveux dont on doit distinguer 3 éléments : l'atteinte des cellules rétiniennes, la localisation au niveau des centres cérébraux, la névrite optique rétrobulbaire. Les cellules rétiniennes subissent sans doute les mêmes altérations qu'on leur a trouvées au cours des intoxications aiguës par la quinine, l'atoxyl, l'alcool, la fougère mâle. Des doses peu importantes suffisent pour provoquer ce qu'on appelle

« la sidération cellulaire. », première étape de dégénérescence ne lésant d'abord que les bâtonnets rétiens mais qui ne manque pas de s'étendre à la totalité des nerfs et cellules rétiniennes pour peu que la dose toxique augmente, que la durée de l'intoxication se prolonge. La localisation des toxiques de la série barbiturique au niveau des centres nerveux supérieurs est bien connue. Chimiquement, LHERMITTE et PARTURIER en démontrèrent la présence au niveau des centres méso et diencephaliques. Cliniquement, HASSIN et CAMPS rapportent un cas d'ophtalmoplégie externe nucléaire avec ptosis, Mlle SENTIS et RIMBAUD une diplopie, TRELLES et LAGACHE un syndrome pédonculaire, ACHARD une paralysie des élévateurs des paupières et signale chez un malade le phénomène des yeux de poupée.

La névrite rétrobulbaire existait dans l'observation N° 1 des auteurs.

Conclusions.

I. — Fréquence considérable des troubles oculaires au cours des intoxications barbituriques aiguës Il y a intérêt à pratiquer, au cours du coma, un examen ophtalmoscopique, afin d'associer au traitement habituel les antispasmodiques, l'acétylcholine en particulier.

II. — Importance au point de vue pronostic de l'examen du fond de l'œil dans le coma barbiturique; gravité du pronostic qui se rattache à une forte hypotension rétinienne. Les chiffres de 25-20 de tension minima (au Baillart) paraissent approximativement la limite supérieure des tensions rétiniennes permettant encore d'espérer l'effet du traitement, la sortie du coma et la guérison.

CHAPITRE III

PRONOSTIC DU COMA BARBITURIQUE

Pour JOLY, le facteur le plus important est la durée écoulée entre le suicide et le moment où le malade est examiné. La dose ingérée est parfois difficile à préciser (tubes de comprimés antérieurement entamés, véronal non dissous restant au fond du verre). La marge est considérable entre la dose minima mortelle et la dose sûrement fatale. La notion d'intoxication mixte est de grande valeur. L'adjonction au gardénal d'oxyde de carbone est un élément de très mauvais augure, même lorsque ces 2 toxiques sont absorbés ou inhalés à doses semblant isolément incapables d'entraîner la mort. Au début du coma, l'examen clinique ne permet pas de préjuger de l'évolution. Secondairement, le pronostic est fonction des signes cliniques, des signes humoraux et de la thérapeutique. Un coma qui se prolonge ne permet guère de conclure puisque la mort peut ne survenir qu'au septième jour du coma et que la guérison a pu être observée 9, 10 et même 12 jours après. Le retour à la conscience, la réapparition de la sensibilité et des réflexes peuvent être tenus comme des signes d'amélioration mais des fausses rémissions sont assez fréquentes. Deux éléments semblent d'une importance majeure : les troubles respiratoires et la courbe thermique. Les pauses, les irrég-

gularités, les rythmes anormaux appartiennent aux intoxications graves. L'apyrexie est un élément favorable; l'hypothermie du coma carus est, au contraire, le fait d'une forme très grave. L'élévation de la température est le cas habituel. Quand il existe un clocher unique, l'évolution est en général favorable. Il en est tout différemment des cas où la température dépasse 40° et surtout de ceux où la fièvre persiste. Les complications pulmonaires secondaires sont très graves. Les manifestations rénales sont beaucoup moins importantes. Quant aux complications cardiaques, elles ne sauraient entrer en ligne de compte. Un des traits les plus frappants du coma barbiturique, c'est que la mort survient alors que, quelques instants auparavant, le cœur ne donnait aucun signe de défaillance. On peut observer des troubles circulatoires : pâleur extrême, extrémités refroidies, pouls filant, tension artérielle imprenable. Mais il s'agit là de défaillance bulbaire. Les barbituriques sont d'une innocuité parfaite pour le cœur. Il semble impossible de tirer argument des variations du taux de l'azotémie, de l'abaissement de la réserve alcaline, du taux de la chlorémie.

Dans les intoxications graves, ou bien la formule leucocytaire est normale ou légèrement inversée, elle est alors un indice de haute gravité, ou bien une hyperleucocytose apparaît; s'il s'agit d'un coma avec température normale ou abaissée, elle est un signe favorable. S'il s'agit d'un coma hyperthermique, elle ne garde la même heureuse signification que s'il est possible d'éliminer toute localisation viscérale.

DEVEUX considère que le terrain est important (état antérieur des reins et du cœur). Cet auteur cite un cas de coma mortel chez une jeune fille qui a absorbé une dose très faible de toxique mais dont les reins avaient été atteints par une scarlatine antérieure.

Pour CARRIÈRE et HURIEZ, le pronostic dépend :
a) de la dose ingérée; *b)* de l'âge et du passé pathologique de l'intoxiqué; *c)* de l'allure clinique du coma; *d)* de la date d'intervention de la thérapeutique mise en œuvre.

a) Les doses inférieures à 2 gr. donnent le plus souvent un subcoma. Pour les doses comprises entre 2 et 3 gr. le coma est le plus souvent jugulé par l'une quelconque des thérapeutiques préconisées dans le traitement du barbiturisme aigu. Les doses de 3 à 5 gr. provoquent un coma profond dont l'évolution n'est favorable que grâce à une thérapeutique précoce, intensive. Des doses supérieures à 5 gr. sont responsables des formes malignes de l'intoxication barbiturique.

OLMER et AUDIER citent 38 observations de coma barbiturique avec 8 décès. 2 survenus sans traitement par la strychnine et 6 malgré ce traitement. La gravité du coma réside surtout dans la possibilité du collapsus cardio-vasculaire et secondairement de complications pulmonaires de type apoplectique. Les complications rénales sont moins graves. Les décès survenus malgré le traitement sont dus soit à l'absorption de doses trop massives de barbituriques (18 gr. de véronal dans 1 cas), soit au traitement trop tardif (5 cas sur 6) ou pas assez énergique.

L'accoutumance, l'état du foie et des reins, la susceptibilité individuelle interviennent pour beaucoup dans le pronostic. Pour PAGNIEZ, il y a 2 éléments importants : l'élévation progressive de la température et surtout la polypnée avec dyspnée. PARAF attire l'attention sur l'acidose vraie avec hypochlorémie et inversion du rapport chloré qui accompagne souvent les comas barbituriques et sur l'intérêt qu'il y a à alcaniser et à rechlorurer ces malades. La mort peut survenir du fait du collapsus cardiaque. Cet auteur

possède plusieurs observations où une injection d'ouabaïne intervenant au bon moment a permis de l'éviter; n'a jamais observé de séquelles motrices, oculaires ou cutanées du barbiturisme aigu.

Pour SERINGE, le pronostic est grave; 8 décès sur 20 cas. Les complications rénales sont bénignes, en définitive, sauf dans un cas où les reins étaient touchés antérieurement. Les complications pulmonaires sont graves le plus souvent. Les complications cardiaques sont d'une gravité modérée (si elles sont activement traitées). La formule leucocytaire paraît sans valeur pronostique pour MASSIÈRE et BEAUMONT. Pour FLANDIN, DENECHAU et BONHOMME, une hyperleucocytose polynucléaire avec clocher thermique tardif de courte durée est d'un bon pronostic.

Une hyperleucocytose avec polynucléose, hyperthermie précoce et prolongée — mauvais pronostic. Pas d'hyperleucocytose avec inversion de la formule leucocytaire — mauvais pronostic.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Répartition du toxique dans les divers parenchymes (TREMOLIÈRES, TARDIEU et CARTAUD) : Foie, 0,396 ; Cerveau, 0,137 ; Cervelet et bulbe, 0,031 ; Rate, 0,065 ; cliniquement, l'atteinte hépatique ne se traduit que rarement par une hépatomégalie importante, parfois par un léger degré de subictère.

Macroscopiquement, on constate une hyperémie avec une très légère augmentation du volume. Les lésions histologiques sont, pour SCHUBIGER et HASSEMANN, dominées par l'existence d'une dégénérescence graisseuse aiguë. Les lésions hépatiques du barbiturisme expérimental consistent essentiellement en une congestion intense généralisée avec dégénérescence graisseuse et hépatite insulaire (CARRIÈRE).

Les lésions rénales du barbiturisme expérimental consistent en tubulo-néphrite aiguë avec nécrose épithéliale par îlots et congestion intense généralisée.

Les lésions pulmonaires dans le barbiturisme expérimental non traité sont caractérisées par : a) une congestion diffuse ; b) un œdème congestif ; c) des foyers infectieux pouvant aller jusqu'au noyau broncho-pneumonique. Les lapins traités par la strychnine et morts malgré le traitement, présentent des lésions d'emphysème pulmonaire aigu.

Le cœur présente une distension globale. Les travaux allemands signalent l'infiltration graisseuse des endothéliums des capillaires entre les fibres myocardiques. L'estomac est le siège, pour WEITZ et UMBER, des petites hémorragies au niveau de la muqueuse. Dans la rate, HEISMANN oppose les lésions des centres germinatifs dont les cellules renferment des fines boules de graisse et celle de la pulpe, indemnes de toute infiltration graisseuse. L'ensemble d'infiltration graisseuse et d'hyperémie est retrouvé dans les viscères et même dans le thymus et les testicules.

Lésions du système nerveux. PETRI (Else) a fait les constatations suivantes au niveau du cerveau des barbiturisés : *a*) œdème diffus considérable; *b*) dilatation veinulaire et capillaire très accusée; *c*) hémorragies pie-mériennes; *d*) infiltration graisseuse variable des ganglions de la glie et des cellules des parois vasculaires; *e*) minuscules foyers hémorragiques intra-parenchymateux. CARRIÈRE a trouvé, dans le barbiturisme expérimental, des multiples foyers d'hémorragies et la désintégration des cellules nobles (cellules pyramidales, cellules de Purkinje, cellules des cornes antérieures de la moelle). Les barbituriques tuent en entraînant la dégénérescence de tous les protoplasmes.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Les indications du traitement sont triples.

I. — Viser à éliminer la plus grande quantité possible de toxique, c'est la thérapeutique soustractive.

II. — Eviter les accidents circulatoires, asphyxiques : thérapeutique adjuvante.

III. — Utiliser les antidotismes pharmacodynamiques : thérapeutique neutralisante.

I. — a) Quand l'intoxication est récente, ne dépassant pas 10 heures, on provoquera l'évacuation gastrique par une prise d'ipéca ou mieux par l'injection d'un 1/2 à 1 cc. d'une solution d'apomorphine au centième. On peut pratiquer un lavage d'estomac avec une solution très étendue de permanganate de potasse ou en le faisant suivre de l'introduction de charbon activé en solution aqueuse.

b) Quand l'intoxication est plus tardive, sonder la vessie et faire des injections sous-cutanées ou intrarectales de sérum-glucosé.

c) La saignée de 500 à 600 cc. est utile, d'après TARDIEU, même pratiquée après 48 heures de coma, suivie ou non de transfusion.

d) La ponction lombaire, conseillée par ORTNER, n'est pas toujours sans danger. PAGNIEZ, PLICHET et SALLES ont essayé de lutter contre le coma barbiturique par un drainage spinal partiel en retirant la plus grande quantité possible de liquide céphalo-rachidien et en facilitant son renouvellement par injection intraveineuse d'eau distillée. Cette injection, comme l'a montré LERICHE chez l'homme, a pour conséquence immédiate une hypersécrétion céphalo-rachidienne. Ces auteurs citent une observation d'un enfant de 13 ans dans le coma barbiturique profond (dose ingérée inconnue). On fait une saignée, une transfusion. La ponction lombaire retire 40 cc., on injecte 150 cc. d'eau distillée intraveineuse. Le lendemain, nouvelle ponction lombaire de 35 cc., 100 cc. d'eau distillée dans les veines, sérum glucosé goutte à goutte, strychnine à faible dose : 16 mgr. en tout; guérison. Deux autres observations de ces auteurs traitées aussi par drainage spinal partiel ont été mortelles.

II. — Ces malades doivent être demi-assis et on doit fréquemment changer leur position pour éviter la congestion pulmonaire hypostatique. Les voies respiratoires supérieures seront désinfectées. On combattra l'effondrement de la tension par des injections de caféine, huile camphrée, spartéine. BABONNEIX et HUBER conseillent les injections intramusculaires d'adrénaline. AULMER et AUDIER — ouabaïne intraveineuse et parfois adrénaline intracardiaque.

Le barbiturisme produit des lésions comparables à l'intoxication oxycarbonée. HUBER conseille systématiquement les injections d'oxygène sous la peau.

CARRIÈRE cite les effets heureux sur un animal de laboratoire des inhalations de carbogène et des injections intraveineuses d'huile camphrée ou de solu-

camphre. BARIÉTY a rapporté un succès au cours d'un coma barbiturique compliqué d'œdème pulmonaire subaigu et d'asphyxie, grâce à une saignée abondante et une injection intraveineuse d'ouabaïne. JOLY conseille la lobéline et les inhalations de carbogène.

A propos de l'emploi de l'ozone dans le coma barbiturique, AUBOURG cite l'observation suivante : une malade est hospitalisée dans le service du D^r RICHET (Ch.) après absorption d'une dose forte mais indéterminée de barbiturique. Après quelques vomissements, la malade entra dans le coma, qui persista 24 heures. Au troisième jour, elle était encore dans un état subcomateux, se plaignant de céphalée violente et de troubles de la vue. La malade reçoit, au service d'ozonothérapie, un lavement quotidien de 450 cc. d'un mélange oxygène-ozone titré à 25 milligrammes d'ozone par litre. Dès la troisième séance, la transformation était complète; la somnolence avait disparu, la céphalée avait notablement diminué et la vision était redevenue nette. L'ozone agit de deux façons : par sa transformation dans l'organisme en oxygène naissant et par apport d'électrons. Au contact des tissus et de la chaleur du corps, l'ozone très instable (O_3) abandonne un de ses atomes d'oxygène et retourne à l'état d'oxygène ordinaire (O_2). Cet atome d'oxygène naissant est rapidement absorbé par la muqueuse intestinale et passe dans le sang presque instantanément. D'autre part, l'ozone, élément électrisé positivement, apporte également aux tissus, par sa désintégration, une charge électrique qui stimule l'activité cellulaire.

Ces phases du traitement constituent le traitement adjuvant. Le traitement de fond : c'est la strychnothérapie.

C'est IDE, professeur de pharmacologie à l'Univer-

sité de Louvain, qui fit connaître, dans la *Gazette Médicale de France* du 1^{er} juin 1933, les travaux de 2 médecins américains, HAGGARD et GREENBERG, sur l'antidotisme gardénal-strychnine. Pour IDE, depuis 1932, il ne devrait plus y avoir de morts par le véronal ou le gardénal.

Les Américains ont établi que les effets d'une dose 5 fois mortelle de strychnine peuvent être annihilés par le tiers de la dose mortelle de gardénal. Cet antidotisme est réciproque : les effets du gardénal sont détruits par la strychnine. Chez l'homme, la dose minima mortelle est de 3 cgr. pour la strychnine, de 1 gr. 50 pour le gardénal et de 3 gr. pour le véronal.

IDE conseille d'injecter dans le coma barbiturique 1 cgr. de strychnine d'emblée. Si cette première injection reste sans effet, il faut injecter un second centigramme une heure après. Généralement, cette 2^e injection « a non seulement coupé la stupeur, mais la malade s'est dressée; s'est mise à parler et à regretter sa tentative qu'elle regrettera bientôt complètement ».

Les travaux ultérieurs ne permettent pas de partager l'optimisme de IDE. Des doses assez banales de gardénal restent mortelles malgré des doses considérables de strychnine. Des doses fatales de gardénal ne sont qu'exceptionnellement jugulées par des doses également fatales de strychnine. Le véronalisme aigu est plus grave que l'intoxication par le gardénal. Les doses les plus fortes sont responsables souvent des issues fatales, mais la mort peut survenir avec des doses inférieures à la dose fatale malgré une strychnothérapie importante. Il y a intérêt à mettre en œuvre d'urgence la thérapeutique, mais des injections de strychnine massives, même dès le début de l'intoxication par des doses moyennes des barbituriques, n'ont pas toujours empêché la mort. La sensibilité propre

à chaque sujet vis-à-vis de l'intoxication barbiturique est peut-être l'élément le plus important du problème thérapeutique.

POSOLOGIE DE LA STRYCHNINE

Des guérisons ont été obtenues avec des doses peu importantes de strychnine : quelques centigrammes en tout. L'action de fortes doses de strychnine ne se manifeste pas d'une façon bien rapide. De nombreuses observations à évolution favorable ou fatale signalent l'apparition des crises tétaniformes après injection intraveineuse de 1 cgr. de strychnine. On a voulu expliquer la mort dans le coma barbiturique par des complications cardiaques. CARRIÈRE, sur les tracés électro-cardiographiques recueillis chez les lapins, a constaté l'apparition de tracés de bas voltage, de tracés dits de bloc des branches, traduisant des troubles de conduction hisienne et myocardique. On relève surtout de très grosses anomalies sur les tracés des animaux barbiturisés et morts malgré l'utilisation de doses considérables de strychnine. CARRIÈRE, en traitant un coma humain par la strychnine a constaté le fait suivant : « L'homme était étendu sur le lit de la salle d'électrocardiographie et nous surveillons les effets de chaque injection intraveineuse d'un centigramme de strychnine par la prise d'un tracé. Avant la sixième injection, nous recueillons un tracé normal, nous poussons doucement l'injection de strychnine, nous voyons la corde de l'électro animée de déviations anormales et nous assistons à la mort brutale du malade. » Mais cette observation est unique. Il faut frapper « vite, fort et longtemps ». La voie

intraveineuse est la plus rapide. Pour MASSIÈRE et BEAUMONT, la voie d'introduction est indifférente. Il ne faut pas dépasser le centigramme par injection. Répéter les injections toutes les demi-heures ou toutes les heures.

Comment conduire le traitement? Le test principal est la réapparition des réflexes tendineux, en particulier du réflexe rotulien. Si une amélioration manifeste est obtenue, il faut espacer la strychnine, mais il ne faut pas cesser les injections, sinon on s'expose à une rechute ou à un échec, malgré la reprise intensive mais tardive de la strychnothérapie.

BARBITURIQUES ET CORAMINE

Les premières tentatives de l'emploi de la coramine (diéthylamide de l'acide pyridine carbonique) ont été faits en Allemagne par KILIAN au cours des anesthésies générales par voie rectale au tribromo-ethanol (avertine), soit dans le but de parer aux accidents respiratoires pendant l'anesthésie, soit pour provoquer le réveil rapide après l'opération. CROHN, de Berlin, a employé cette méthode dans les intoxications par l'oxyde de carbone. La coramine a une action tonique cardiovasculaire puissante, elle est aussi un stimulant énergique des centres respiratoires. BLOCH (Sigismond), RAMOND, FLANDIN ont recherché les effets de la coramine dans le traitement des intoxications par les barbituriques. BLOCH rapporte, dans un article du *Journal de Médecine de Paris*, 7 observations de barbiturisme aigu guéri par la coramine.

LEROUX-ROBERT cite l'observation suivante : Un ancien commotionné de guerre, sujet à des crises d'épilepsie, a absorbé 6 gr. de gardénal et le contenu d'une

fiolle de 25 cc. d'une solution arsenicale. Ce malade a été vu une heure après. En dehors d'un lavage d'estomac, il a reçu pour toute thérapeutique de la coramine (24 cc. en 22 h.). L'auteur insiste sur 2 points : *a*) l'existence de crises tétaniformes répétées; *b*) la réapparition légère mais définitive du réflexe cornéen 11 heures avant le réveil complet.

BARBITURIQUES ET ALCPOOL

La lecture des observations d'intoxication barbiturique montre que les alcooliques invétérés, malgré leur tare, supportent mieux les doses élevées de barbituriques que les sujets normaux. LE LOUPP, dans sa thèse, cite l'observation d'un homme qui avait ingéré 2 tubes de comprimés de gardénal avec du porto et 5 ou 6 verres de calvados. Après un état de délire suivi de sommeil, le malade guérit complètement.

CARRIÈRE cite le cas d'une jeune femme qui a absorbé 5 gr. de véronal et, pour accélérer la mort, un flacon de 100 cc. d'alcool à 95°. Elle présente un état d'agitation considérable. Elle s'assoupit vers la cinquième heure de l'intoxication et sort de son sommeil à la dixième heure. Ce cas a évolué favorablement.

URECHIA et DRAGOMIR relatent le cas d'une intoxication barbiturique légère avec 2 gr. de luminal; guérison avec des injections d'alcool à 30 0/0. HETXOY et MALPART citent un cas de guérison (intoxication par 4 gr. de gardénal) par 190 cc. d'alcool à 30 0/0 en 36 heures; (le traitement adjuvant consistait en apomorphine, huile camphrée, sérum glucosé).

Le coma barbiturique expérimental est très rapide-

ment influencé par l'alcool (guérison en 5 à 10 heures). Le traitement par l'alcool est sans danger, il ne trouble en rien le fonctionnement hépato-rénal. La voie intraveineuse est indispensable. On injecte 20 à 30 cc. d'alcool à 30 0/0 intraveineux toutes les heures jusqu'à réaction nette, sans dépasser 200 cc.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS DE COMA BARBITURIQUE TRAITE PAR LA STRYCHNINE

RIVET et SAMBRON : Une femme de 26 ans avait pris, à 10 heures du matin, 6 gr. de gardénal et 3 gr. de véronal. Amenée à l'hôpital avant tout coma on lui fit, une heure environ après l'absorption du toxique, un lavage d'estomac. Après ce lavage, elle tomba dans un coma complet, cependant sans abolition totale des réflexes. A reçu 16 cgr. de strychnine en 36 heures. L'examen du sang pratiqué en plein coma indiqua 14.000 leucocytes, dont 90 0/0 de polynucléaires. Apyrexie. Guérison.

PARAF, DELAY et MACREZ : Un homme ayant absorbé 3 gr. de véronal et 0,6 gr. de gardénal est amené à l'hôpital dans un état semi-comateux qui ira en s'accroissant (coma absolu). A la quinzième heure, on commence à lui injecter progressivement des doses faibles de strychnine et cependant l'injection de 1 cgr. (23 mgr. en tout) déclenche une crise tétanique fort dramatique qui ne tire pas cependant le malade de son coma. Le malade est traité en même temps par des injections intraveineuses de coramine. La température s'est élevée progressivement. Au bout de 72 heures, le malade sort guéri de sa double intoxication : barbiturique et strychnique.

LAIGNEL-LAVASTINE et BIDOU (Stephan) : Une jeune fille âgée de 24 ans a absorbé 1 gr. de Dial-Ciba (diallyl-

malonylurée). Guérison, après un coma de 30 heures environ, par 11 cgr. de strychnine intraveineuse. Le traitement a été commencé 4 à 5 heures après l'absorption du toxique.

RAMOND et DELAY : Un Hindou de 32 ans entre dans le service dans le coma le plus complet (température : 40°3) et abolition complète de la motilité, de la sensibilité et de tous les réflexes : cutanés, cornéens et tendineux. 20 heures auparavant, il a absorbé 10 gr. de véronal. On commence les injections intraveineuses de strychnine : 1 cgr. d'heure en heure. Après le 23° cgr. de strychnine, réapparition des réflexes cornéens, naso-palpébral et massétéris. La percussion du masséter droit provoque une fois un accès tétanique généralisé avec trismus. Interruption des injections pendant quelques heures. Le 37° cgr. de strychnine en injection intraveineuse est suivi d'un accès tétanique généralisé avec opisthotonos et trismus intenses. Nouvelle suspension du traitement. Après le 52° cgr. de strychnine survient un hoquet pénible. L'intoxiqué finit par succomber dans le coma, sans contractures, sans exagération des réflexes, 3 jours exactement après son entrée dans le service. Il avait reçu, pendant ce temps, en injections intraveineuses, 62 cgr. de strychnine et 70 cc. de coramine.

SERBAN MILCOVEANU cite 2 observations d'intoxication, l'une par 20 pastilles d'allonal et 6 de luminal, l'autre par 40 tablettes de véronal. On a poussé la strychnothérapie jusqu'à la limite de nocivité, mettant les malades dans un état permanent de sous-tétanos strychnique. Il n'y a pas eu d'accidents respiratoires, ni cardiaques ni oculaires. La première malade a reçu, en 66 heures, 187 cgr. de strychnine dont 158 en intraveineux. La seconde malade, 122 cgr. de strychnine, en 81 heures, par voie intraveineuse et, au début, un centigramme par voie intrarachidienne. Toutes deux ont guéri.

DENECHAU et BONHOMME : Une jeune femme de 29 ans, intoxiquée par environ 6 gr. de gardénal, reste 140 heures sans connaissance; elle guérit par un traitement de strychnine de 48 cgr. dont 40 cgr. intraveineux et 8 intramusculaires ou sous-cutanés, commencé seulement à la 30^e heure sous la peau et vraiment d'une façon régulière par voie veineuse à la 60^e. L'observation démontre l'action bienfaisante de la strychnine, mais aussi la nécessité de médications adjuvantes : de la coramine surtout, dont elle a reçu 21 cc. dans les veines, indépendamment de 35 cc. d'huile camphrée à 10 p. 100 en intramusculaire. Dans l'observation, on note de la cyanose, arrêts de la respiration, apnée presque complète au moindre mouvement, à la moindre tentative d'auscultation, rythme intermédiaire entre le Kussmaul et Cheyne-Stokes et crises de dépression cardiaque. La courbe thermique est à 38°2 dès le premier soir, monte à 39° puis à 39°3, les 3^e et 4^e jours, descend immédiatement, sauf une reprise à 39° au 6^e jour pour devenir normale au moment du réveil définitif. Dans le sang, on note une leucocytose de 16.740 avec une polynucléose neutrophile à 85 0/0 au 5^e jour, pour monter encore à 18.910 leucocytes dont 87,5 0/0 de polynucléaires le lendemain et retomber enfin, au 6^e jour, au moment du réveil de la malade, à 11.780 avec apparition progressive des éosinophiles. La malade a été suivie jour et nuit, heure par heure; la surveillance était constante.

Observation de D'OELSNITZ : Un homme de 60 ans ingère 10 gr. de véronal, s'endort rapidement et présente dès lors des signes d'imprégnation bulbaire par le toxique. Un traitement par la strychnine est commencé 20 heures après et continué au rythme de 44 cgr. en 57 heures, temps au bout duquel le malade succombe malgré une réapparition partielle des réflexes tendineux. Sa femme, âgée de 47 ans, ayant simultanément absorbé la même dose, s'endort plus lentement et ingère quelques grammes

supplémentaires. Elle présente des signes moins importants d'imprégnation nerveuse et ne reçoit que 6 cgr. de strychnine en 20 heures, temps au bout duquel elle est complètement réveillée.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Au mois de février 1939, étant de garde, je reçois, à la salle OP de l'Hôpital Civil de Reims, une jeune femme d'une trentaine d'années environ. Elle entre le soir vers 6 heures; elle a absorbé 2 tubes de sonéryl (comprimés à 0 gr. 10), dont un était un peu entamé. Cette malade se servait de sonéryl auparavant contre l'insomnie. La malade présente un coma absolu, profond, avec abolition de tous les réflexes, et une respiration profonde; rien d'anormal au cœur. L'intoxication date de 3 à 4 heures. La malade reçoit chaque heure 5 mgr. de strychnine en injection sous-cutanée, 10 cc. d'alcool intraveineux à 33 0/0 et 3 cc. de coramine alternativement en injections sous-cutanée et intraveineuse; en outre, caféine et huile camphrée. Aucune autre médication. Le traitement dure 7 heures. A partir de la 4^e-5^e heure, on pouvait remarquer une amélioration manifeste; la malade remuait ses jambes, se retournait dans son lit. La dernière injection de strychnine a provoqué des contractures tétaniques avec opisthotonos; on interrompt alors tout traitement. Quelques minutes après, la malade prononce quelques paroles; elle a reçu en tout 40 mgr. de strychnine, 70 cc. d'alcool et 12 cc. de coramine. On a continué pendant les premiers jours consécutifs 1 mgr. de strychnine. Apyrexie. La malade sort guérie au bout de quelques jours. Dose de toxique: 3 gr. 20 de sonéryl.

II. Au début de 1937, un soir de garde, je reçois,

salle OP, une jeune fille de 16 à 17 ans dans le coma. D'après ses parents, elle est tombée en sommeil à l'usine vers 2 heures de l'après-midi et, depuis, impossible de la réveiller. Coma profond avec en plus incontinence d'urine; apyrexie. L'urine ne contient ni sucre ni albumine. Etant donné le manque de certitude de coma barbiturique (malgré le tableau clinique presque typique), je n'ose pas dépasser la dose maxima du Codex et on lui fait 1 mgr. de strychnine en injection sous-cutanée toutes les heures et demi. Le lendemain matin, vers 8 heures, après la dernière injection, la jeune fille se réveille. Mais elle a toujours nié avoir pris un barbiturique.

OPINIONS DIVERSES SUR LA THÉRAPEUTIQUE

JOLY : La strychnine reste le meilleur traitement, mais elle peut rester inefficace dans de nombreuses intoxications. D'autres thérapeutiques indispensables sont : la coramine, la lobéline, surtout la caféine. Ce sont les inhalations de carbogène qui permettent le mieux de pallier aux pauses respiratoires du coma. Les soins généraux, les sérums divers sont indispensables. Le lavage d'estomac est absolument inutile en dehors des cas précoces. Les saignées et les transfusions de sang sont inefficaces. Un des temps le plus indispensable du traitement est la surveillance attentive, permanente et prolongée.

OLMER et AUDIER : Strychnine intraveineuse avec en plus les méthodes adjuvantes : lavage d'estomac, saignée, diurétiques et surtout les tonicardiaques. A la moindre alerte, ouabaïne intraveineuse et adrénaline intracardiaque.

PARAF : Strychnine à haute dose, maintenir le temps nécessaire. Les inhalations de carbogène et les transfusions sanguines précédées ou non de petites saignées constituent un adjuvant très utile.

RIMBAUD et ANSELME-MARTIN : La statistique porte sur 6 cas. 4 traités par les méthodes classiques guérissent. 2 malades ont reçu la strychnine précocement; 1 reçut 125 mgr. de strychnine pour 4 gr. 12 de toxique, l'autre reçut 32 mgr. de strychnine pour 6 gr. de toxique. Ils ont succombé tous les deux. Ces auteurs proposent la thérapeutique suivante : médications soustractives (lavage d'estomac, saignée, sérum), médications adjuvantes (camphre, adrénaline), médications neutralisantes (coramine).

SERINGE : Dans le coma profond, augmenter les doses de strychnine et restreindre les intervalles entre les injections. L'auteur a employé une fois l'alcool intraveineux avec un très bon résultat.

COURBIN et SOUBIREAU : En plus des procédés classiques : la respiration artificielle.

MASSIÈRE et BEAUMONT : Strychnine et carbogène.

FLANDIN : La coramine rend l'animal intoxiqué par le gardénal plus sensible à la strychnine. Chez l'homme intoxiqué ayant reçu de la coramine, il suffit de quelques milligrammes de strychnine pour déclencher des contractures, tandis que sans coramine des centigrammes sont facilement tolérés. L'auteur n'a jamais observé de modifications de l'électrocardiogramme sous l'influence de la strychnine. Pour FLANDIN, l'emploi de l'alcool dans l'intoxication barbiturique est illogique. La strychnine doit être administrée le plus tôt possible, à hautes doses, et continuée longtemps. Les doses d'attaque doivent être comprises entre 0,02 et 0 gr. 05 et répétées toutes les demi-heures ou toutes les heures en se guidant sur le signe de CHVOSTEK

et les contractures provoquées par excitation cutanée ou musculaire. Les convulsions strychniques seront arrêtées par une injection de isonal.

LANGERON : Employer la strychnine suivant des règles précises. Le traitement peut être dangereux et les malades, s'ils ont été guéris de leur barbiturisme, sont morts de leur traitement. Pour cet auteur, il n'y a aucun antidotisme, aucune neutralisation *in vivo* entre la strychnine et le barbiturique. Il ne s'agit que d'une excitation énergique des centres nerveux pendant la durée de leur sidération par le toxique. On suspend pour ainsi dire les effets de cette sidération jusqu'à l'élimination du toxique, si naturellement la dose n'est pas mortelle d'emblée. La dose de strychnine doit être proportionnée à la quantité du toxique ingéré à raison de 0 gr. 05 de strychnine pour 1 gr. de gardénal et 3 gr. de véronal. Si on ne connaît pas la dose de toxique ingérée, on la détermine approximativement. Un sondage ramène une quantité d'urine dans laquelle le toxique est dosé, la dose est rapportée à 24 heures en supposant une diurèse normale de 1.200 cc. On sait que, pendant cette période, le gardénal s'élimine en raison de 25 0/0.

CARRIÈRE et HURIEZ donnent une statistique de 32 cas avec 7 cas mortels. La thérapeutique a été la suivante : 9 reçurent uniquement des injections intra-veineuses de strychnine (17 à 400 mgr.). Dans 2 cas, il y avait association de la coramine (20 à 40 cc.) à la strychnothérapie. Chez 2 autres, il ne fut administré que de l'alcool. Un coma dû à 5 gr. de gardénal fut dissipé en 10 heures après injection de 80 cc. d'alcool et de 24 cc. de coramine. Dans 5 comas très accusés, la triade strychnine, alcool, coramine a été employée. Thérapeutique dans les cas mortels : Dans un cas, la mort est survenue à la cinquantième heure

du coma malgré la précocité du traitement (dès la 2^e heure) strychnothérapie intense 785 mgr., 123 cc. de coramine et 60 cc. d'alcool. Pas de tares organiques antérieures chez une jeune fille de 21 ans. Dans 2 cas, 780 mgr. et 2.850 mgr. furent injectées respectivement à 2 jeunes gens de 23 et 24 ans sans passé pathologique mais traités tardivement (10^e et 18^e heure).

CHAPITRE VII

RAISONS DE L'ANTIDOTISME STRYCHNINE-BARBITURIQUES

Les mélanges d'une dose mortelle de strychnine avec des doses simplement anesthésiques de gardénal injectées à des animaux n'entraînent pas la mort, mais selon les doses de gardénal, on observe soit du strychnisme, soit un mélange de strychnisme et de barbiturisme, soit du barbiturisme. Il n'y a pas de proportion de mélange strychnine-gardénal telle que son injection ait un effet nul. D'autre part, si contre certaines doses mortelles de barbiturique la strychnine empêche l'action léthale de ce dernier, elle ne l'empêche plus pour certaines doses plus élevées de barbiturique. « Il y a donc une limite, un seuil, à partir duquel la strychnine, même à doses convulsivantes, ne neutralise plus le barbiturique. »

S'agit-il d'antagonisme? D'après ZUNZ, on dit qu'il y a antagonisme lorsque les effets nocifs d'un premier médicament ou toxique sont combattus par un deuxième médicament ou toxique, qui exerce une action inverse sur le même appareil ou tissu. Dans les intoxications barbituriques, les sujets meurent par paralysie de leurs centres respiratoires bulbaires et du collapsus cardiaque. MASSIÈRE et BEAUMONT n'ont pas observé que la strychnine agit sur le collapsus car-

dio-vasculaire. Par contre, l'action de la strychnine est favorable sur la dépression des centres respiratoires. « Après les injections de strychnine, la respiration rapide, superficielle, irrégulière, se ralentissait et augmentait d'amplitude. » Il y a donc un certain antagonisme strychnine-barbiturique mais réduit à l'action sur les centres respiratoires.

S'agit-il de phylaxie? La phylaxie (BILLARD) consiste dans le fait que certaines substances imprègnent le système nerveux, empêchant ainsi les substances neurotropes de s'y fixer à leur tour. S'il y avait protection phylactique par la strychnine, celle-ci devrait saturer les éléments nerveux pour empêcher la fixation ultérieure du barbiturique; comme elle est utilisée à doses plusieurs fois mortelles, on devrait avoir des accidents de strychnine se terminant par la mort, ce qui est contraire à la clinique et aux expériences.

S'agit-il d'antidotisme? Une substance est dite antidote (ZUNZ), lorsqu'elle s'oppose à l'éclosion de phénomènes pharmacologiques non désirés ou de phénomènes toxiques en empêchant l'arrivée des composés nocifs à leur lieu d'action élective. Cet antidotisme existe certainement entre la strychnine et le gardénal. En effet, quand on injecte ensemble ces 2 substances, la strychnine diffusant plus vite que l'autre devrait entraîner des accidents convulsifs mortels, ce qui est contraire aux expériences: elle est donc modifiée dans sa texture.

MÉCANISME DE CET ANTIDOTISME

On pourrait penser que la strychnine empêche la fixation des barbituriques sur les lipoides cérébraux. Or, les expériences *in vitro* ont montré le contraire.

On pourrait penser aussi à la production d'une nouvelle combinaison chimique définie, supprimant toute proportion du barbiturique libre. Mais, *in vitro*, il n'est pas possible de neutraliser les mélanges de gardénal-strychnine. Le mélange se comporte comme s'il possédait un effet atténué mais jamais nul. L'expérience montre, qu'à partir d'une certaine dose de gardénal, on peut ajouter des quantités presque illimitées de strychnine sans obtenir de protection.

Il y a un véritable collage des molécules entre elles (ou plus exactement des ions). « Le sulfate de strychnine est un électrolyte dissociable en un anion SO_4 » et un cation qui est la molécule organique de l'alcaloïde. La toxicité est due au cation. Les barbituriques sont des composés acides, par conséquent susceptibles de se dissocier. On sait que, dans un système dissocié, où les ions sont le support de la propriété pharmacologique, si l'on vient de faire varier la quantité d'ions libres, on fait de même varier l'intensité de l'action pharmacologique. »

Ce sont les phénomènes d'adsorption qui expliquent l'immunité (BORDET).

Pour BORDET, dans un mélange de toxine et d'antitoxine il y a une union en proportions variables par adsorption. Si l'on met en présence une unité d'antitoxine et dix unités de toxine, l'unité d'antitoxine semble s'être répartie par adsorption sur les dix unités de toxine qui sont ainsi atténuées. Le mélange toxine-antitoxine manifeste toujours une certaine toxicité.

Pour KISSEL et LAVERGNE, le complexe strychnine-barbiturique est un corps nouveau, hypotoxique (comme le complexe digitonine-cholestérol et lysocytine-cholestérol). Le complexe strychnine-sonéryl est complètement insoluble en eau distillée. Le complexe strychnine-gardénal est partiellement soluble. Dans le

sang, strychnine et gardénal se combinent pour former un complexe soluble et hypotoxique qu'on retrouve dans l'urine. Le complexe qui se forme dans le sang est donc actif et pour hypotoxique qu'il soit, à dose voulue il amène la mort. La formation du complexe S-B abaisse beaucoup plus la toxicité de la strychnine que celle du barbiturique. Ces auteurs citent le cas d'une jeune femme qui, après ingestion d'un barbiturique, grâce à un traitement précoce, ne présenta que quelques signes d'excitation et ne tomba pas dans le coma. La formation du complexe neutralisant une partie du barbiturique pénétrant dans le sang avait diminué l'action toxique du barbiturique.

CHAPITRE VIII

PROPHYLAXIE DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE

La facilité de se procurer des barbituriques a diminué depuis l'inscription des uréïdes au tableau C (décret du 9 novembre 1937). CARRIÈRE et HURIEZ proposent la suppression des comprimés renfermant plus de 5 cgr. de barbiturique; l'adjonction d'un cgr. de bleu de méthylène à un comprimé sur 5 ou 10 dans chaque tube (valeur diagnostique); la répartition de 10 à 20 cgr. d'ipéca par tube d'uréïde; la substitution aux barbituriques d'un complexe strychno-barbiturique de LAVERGNE et KISSEL.

CHAVANY demande l'inscription des barbituriques au tableau A. D'après CONDOMINE, il faut donner le gardénal en gouttes. PARAF demande l'inscription des barbituriques au tableau B, de même que RIMBAUD et ANSELME-MARTIN.

Voici l'opinion de SERINGE : Le suicide est une lâcheté. Seule donc une réforme des mœurs serait capable de raréfier les suicides. Il est parfaitement illusoire de limiter la vente des barbituriques, car les autres procédés de suicide ne manquent pas; de plus, cette réglementation serait nuisible aux comitiaux. Donc, pas d'inscription aux tableaux A ou B. C'est aux médecins d'éviter la vulgarisation des barbituri-

ques. Si on prescrit un barbiturique, il faut choisir l'échantillon qui en contient le moins (p. ex., gardénal à 5 cgr. plutôt qu'à 10 et à 1 cgr. plutôt qu'à 5).

LE GRAND (André) : Pratiquement dans l'état actuel des choses, la réglementation de la vente des barbituriques est impossible. La pharmacopée française possède actuellement un nombre tel de produits dans lesquels figurent à doses plus ou moins élevées des barbituriques qu'on ne voit véritablement pas le moyen de réglementer d'une façon suffisamment sévère la mise en vente de ces médicaments.

MASSON : La prophylaxie doit comprendre des précautions élémentaires prises par le médecin : utiliser des doses moins élevées, des doses fractionnées, essayer de diminuer les doses une fois les résultats stabilisés, utiliser les associations médicamenteuses et des médicaments de remplacement et enfin surtout ne pas employer inutilement des barbituriques, dans les cas où d'autres médicaments moins nuisibles et non susceptibles de provoquer des toxicomanies peuvent permettre d'obtenir des résultats au moins aussi satisfaisants sinon meilleurs.

CONCLUSIONS

1° Le coma barbiturique se manifeste par un sommeil profond avec disparition des fonctions intellectuelles, motrices et sensibles et abolition des réflexes. Dans certains cas, il existe de l'hyperthermie et de la polynucléose.

2° Les troubles oculaires sont très fréquents au cours du barbiturisme aigu; ils exigent la continuation prudente de la strychnothérapie. Il y a intérêt à pratiquer au cours du coma un examen ophtalmoscopique afin de dépister ces anomalies et d'associer au traitement classique, en cas de spasme artériel avec élévation de la T.A.R., un traitement par les antispasmodiques : acétylcholine et nitrite d'amyle.

3° Le pronostic du coma barbiturique reste grave malgré le traitement strychninique; la mortalité est comprise entre 20 et 40 0/0. Le pronostic dépend essentiellement de la dose toxique ingérée, de l'âge et du passé pathologique de l'intoxiqué, de l'allure clinique du coma (fièvre élevée et persistante, complications pulmonaires secondaires, défaillance bulbaire), de la date d'intervention de la thérapeutique mise en œuvre et de la façon dont est conduite cette thérapeutique.

4° La strychnine reste le traitement de fond du coma barbiturique. Elle doit être administrée le plus tôt possible, à hautes doses et continuée longtemps. La meilleure voie d'introduction est la voie intraveineuse. Les doses d'attaque doivent être comprises entre

1 et 5 cgr., suivant les auteurs, et répétées toutes les heures ou demi-heures.

5° La coramine a une action très favorable dans l'intoxication barbiturique aiguë, en raison de son action tonique cardio-vasculaire puissante. C'est aussi un stimulant énergique des centres respiratoires.

6° L'alcool peut, dans certains cas légers, juguler à lui seul le coma barbiturique; généralement, on l'associe au traitement classique. Il est sans danger et ne trouble en rien le fonctionnement hépato-rénal. La voie intraveineuse est indispensable.

7° Les tonicardiaques (huile camphrée, caféine, ouabaïne), l'adrénaline constituent une médication adjuvante très utile. Le lavage d'estomac est inutile en dehors des cas précoces. Le carbogène est indiqué en cas de complications pulmonaires avec asphyxie. Le malade doit rester sous une surveillance attentive, permanente et prolongée.

8° La prophylaxie de l'intoxication barbiturique aiguë est très difficile à réaliser. Certains auteurs proposent l'inscription des uréides aux tableaux A ou B; d'autres, l'adjonction aux tubes d'uréides d'ipéca ou de bleu de méthylène. C'est une tâche urgente du corps médical d'éviter la vulgarisation des barbituriques.

Le Doyen :
BAUDOUIN

Le Président de la Thèse :
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

TRAITEMENT PAR LA STRYCHNINE

- BERNARD (Etienne) et LEROUX-ROBERT. — Intoxication mortelle par le gardénal. Traitement strychnique intensif (38 centigr.) appliqué trop tardivement et sans coute trop lentement. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 novembre 1933, Bulletin N° 30, 4 décembre 1933.)
- M. M^e BERTRAND-FONTAINE, A. CLASS. — Intoxication par une dose massive de véronal. Traitement strychnique intensif. Guérison. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 novembre 1933, Bulletin N° 26, 6 novembre 1933.)
- BRULÉ (Marcel). — Intoxication par le gardénal, traitée par les hautes doses de strychnine. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 10 novembre 1933, Bulletin N° 28, 20 novembre 1933.)
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.). — Traitement de l'intoxication aiguë par les barbituriques. Strychnine? Coramine? Alcool intraveineux? (*L'Echo Médical du Nord*, N° 30, 29 juillet 1934.)
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Claude), WILLOQUET (P.). — La strychnothérapie du barbiturisme aigu (Etude expérimentale et clinique). (*Gazette des Hôpitaux*, N° 35, 2 mai 1934.)

DE LAVERGNE (V.) et P. KISSEL. — Le complexe strychno-barbiturique. (*La Presse Méd.*, N° 21, 11 mars 1936.)

DENECHAU, BONHOMME (R.), CANONNE (L.). — Un nouvel exemple d'intoxication par le gardénal. Guérison par le traitement strychnique intensif (48° centigr.) appliqué tardivement et à la trentième heure par voie sous-cutanée et à la soixantième par voie veineuse, cure adjuvante de 21 cc. de coramine intraveineuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 49, décembre 25, 1933.)

DEUQUET (Armand). — Traitement de l'intoxication barbiturique par les injections intraveineuses de strychnine. (*Thèse*, Paris, 1934, Le François, éditeur.)

D'OELSnitz, BALESTRE, BRUGUIÈRE, RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans deux cas simultanés d'intoxication barbiturique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 1^{er} déc. 1933, N° 31.)

FLANDIN (C.) et BERNARD (J.). — Intoxication barbiturique malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en 67 heures. Essais de traitement par les inhalations de carbogène. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 décembre 1933, Bulletin N° 32, 18 décembre 1933.)

FLANDIN (C.). — Le traitement des comas barbituriques (strychnine). (*Presse Méd.*, N° 43, 18 mai 1935.)

HARVIER, ANTONELLI (J.). — Note sur le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 nov. 1933, Bulletin N° 26, 6 novembre 1933.)

- IDE (M.). — Antidotisme gardénal-strychnine. (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} juin 1933, N° 11.)
- LAIGNEL-LAVASTINE et BIDOU (S.). — Intoxication par le Dial. Traitement strychniné. Guérison. (Bull. et Mém. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 49, 25 décembre 1933.)
- MASSIÈRE (R.), BEAUMONT (G.). — Contribution à la physiologie thérapeutique des intoxications barbituriques. (*Presse Méd.*, N° 43, 2 janvier 1935.)
- MASSONNET (J.). — De l'antagonisme barbiturique strychnine et de son application en thérapeutique. (*Thèse*, Paris, Jouve, 1934.)
- MILCOVEANU (Serban). — La posologie de la strychnothérapie massive dans les intoxications barbituriques. (*Thèse de Bucarest*, 1937, in *Rev. Neurol.*, N° 5, mai 1938.)
- PAGNIEZ (P.), PLICHET (A.), SALLES (P.). — A propos du traitement des intoxications par les barbituriques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 1^{er} décembre 1933, N° 35.)
- PARAF (Jean), DELAY (Jean), MACREZ (Claude). — Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 1^{er} décembre 1933, N° 31.)
- RAMOND (Louis), DELAY (Jean). — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 1^{er} décembre 1933, N° 31.)
- RIVET (L.), MAGITOT (A.), BOURÉE (J.). — Un nouveau cas d'amaurose transitoire après un coma barbiturique traité par la strychnine. (Bull. et Mém. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 52, 13 avril 1936.)

RIVET (L.), SAMBRON (J.). — Amaurose toxique passagère suivie de chloropsie à la suite d'un coma barbiturique traité par la strychnine. (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N° 50, 22 janvier 1934.)

ZWILLINGER, TROTTOT. — Amaurose barbiturique. (Gaz. des Hôp., 27 janvier 1937.)

TRAITEMENT PAR L'ALCOOL ET CORAMINE

CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.). — Le coma barbiturique et son traitement (coramine). (*Médecine* 15, 693-717, septembre 1934.)

CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.), WILLOQUET (P.). — L'antidotisme des barbituriques et de l'acide pyridine carbonique ou coramine. (*Soc. de Biol. de Lille*, séances des 18 mars et 16 avril 1934. C. R. Soc. de Biol., t. CXVI, N° 18, p. 185.)

LEROUX-ROBERT (J.). — Traitement des intoxications barbituriques et similaires par les seules injections intraveineuses à doses massives de coramine (diéthylamide de l'acide pyridine B carbonique) à propos des substances antidotes de certains anesthésiques généraux par voie intraveineuse ou intrarectale. (*Clinique*, Paris, N° 33, 12-16 janvier, 17, 1938.)

CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.), WILLOQUET (P.). — Le traitement actuel du barbiturisme aigu; recherches expérimentales sur l'antidotisme gardénal-coramine et gardénal-alcool. (*Gaz. des Hôp.*, 107, 745-752, mai 23, 1934.)

CARRIÈRE, HURIEZ (Claude), WILLOQUET. — Rôle des injections intraveineuses d'alcool à 30 0/0 dans le traitement du barbiturisme aigu. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. CXI, N° 18, séance du 15 mai 1934.)

CARRIÈRE, HURIEZ, WILLOQUET. — Le traitement actuel du barbiturisme aigu. Recherches expérimentales sur l'antidotisme gardénal-coramine et gardénal-alcool. (*Gaz. des Hôp.*, N° 41, 23 mai 1934.)

HETXOY, MALPART. — Sur le traitement du barbiturisme aigu par les injections intraveineuses d'alcool. (*Gaz. Méd. de Picardie*, N° 130, octobre 1934.)

URECHIA (C.-I.), DAGOMIR (L.). — Intoxication barbiturique traitée par des injections intraveineuses d'alcool à 30 0/0. (*Paris-Médical*, N° 36, 8 sept. 1934.)

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e
